·论著·

基于肾小球滤过率的肾上腺醛固酮瘤列线图预测模型的建立与验证研究

常钰朋[1]，耿茜茜[1]，火睿[1*]，孙侃[1]，常向云[1]，李军[1]，朱凌云[1]，董玉洁[1]，罗丽娜[2]

1.832000 新疆维吾尔自治区石河子市，石河子大学第一附属医院内分泌科
2.832000 新疆维吾尔自治区石河子市，石河子大学医学院
*通信作者：火睿，副教授；E-mail：huodoctor@163.com

【摘要】 **背景** 醛固酮瘤（APA）是原发性醛固酮增多症的常见类型。对于单侧肾上腺腺瘤者，虽然共识推荐血浆醛固酮与肾素比值（ARR）作为APA的筛查指标，由于缺乏统一的检测方法和诊断流程，ARR切点值范围变化大。因此临床需要一种可靠、快捷的预测模型协助鉴别APA。**目的** 探讨肾小球滤过率（GFR）与APA的相关性，基于此构建APA的列线图预测模型并验证。**方法** 收集2012—2022年石河子大学第一附属医院经肾上腺内分泌激素评估后行手术治疗病理回报为单侧肾上腺肿物患者493例，根据APA和肾上腺无功能腺瘤的诊断标准，最终纳入APA组155例，无功能腺瘤合并原发性高血压组113例。收集患者的病史资料、生化资料等。按照GFR四分位数水平将患者分组，分析GFR与APA的相关性。通过多因素Logistic回归分析筛选APA的危险因素并构建列线图预测模型。采用受试者工作曲线（ROC）分析预测模型的区分度，一致性指数（C-index）评价模型的预测精准度，Hosmer-Lemeshow检测模型的拟合度，运用决策曲线与临床获益曲线评价模型的诊断效能。**结果** 按照GFR四分位数进行分组（Q1~Q4组），Q1组：≥107.4 ml·min^{-1}·（1.73 m^2）$^{-1}$（n=67），Q2组：99.7~107.3 ml·min^{-1}·（1.73 m^2）$^{-1}$（n=67），Q3组：88.6~99.6 ml·min^{-1}·（1.73 m^2）$^{-1}$（n=67），Q4组：≤88.5 ml·min^{-1}·（1.73 m^2）$^{-1}$（n=67），各组APA发生率分别为47.8%（32/67）、53.7%（36/67）、58.2%（39/67）、71.6%（48/67）。Logistic回归趋势性检验提示随着GFR水平降低，APA患病风险呈趋势性升高（P<0.001）。多因素Logistic回归分析结果显示：收缩压>160 mmHg（OR=5.209，95%CI=2.531~10.720）、高血压病程≥59个月（OR=4.326，95%CI=1.950~9.595）、血钾<3.25 mmol/L（OR=4.714，95%CI=2.046~10.860）、GFR［Q4组：≤88.5 ml·min^{-1}·（1.73 m^2）$^{-1}$］（OR=4.106，95%CI=1.492~11.300）、血醛固酮>13.42 ng/dL（OR=8.756，95%CI=4.320~17.749）为APA发生的独立危险因素（P<0.050）。根据多因素筛选的变量构建列线图预测模型，该模型ROC曲线下面积为0.898（95%CI=0.859~0.936），以此建立的列线图预测模型C-index为0.898，模型有较好的预测精度。Hosmer-Lemeshow检验显示该模型有较好的拟合度（χ^2=14.059，P=0.080）。预测概率阈值在0.10~0.90时该模型具有显著的预测效能。**结论** 随着GFR水平降低，APA患病风险呈趋势性升高。基于收缩压、高血压病程、血钾、GFR四分位分组、血醛固酮5种因素构建的APA预测模型具有较好的预测性、一致性和临床实用性，可帮助识别APA，有助于临床决策。

【关键词】 原发性醛固酮增多症；醛固酮瘤；肾小球滤过率；列线图；预测模型

【中图分类号】 R 586.24 【文献标识码】 A DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0436

Construction and Verification the Nomogram Prediction Model for Primary Aldosteronism Based on Glomerular Filtration Rate

CHANG Yupeng[1], *GENG Xixi*[1], *HUO Rui*[1*], *SUN Kan*[1], *CHANG Xiangyun*[1], *LI Jun*[1], *ZHU Lingyun*[1], *DONG Yujie*[1], *LUO Lina*[2]

1.*Department of Endocrinology*, *First Affiliated Hospital*, *Shihezi University*, *Shihezi* 832000, *China*
2.*The School of Medicine*, *Shihezi University*, *Shihezi* 832000, *China*

基金项目：兵团指导性科技计划项目（2022ZD038）；石河子大学高层次人才科研启动项目（RCZX201536）；石河子大学科技计划项目（ZZZC201820A）；八师石河子市社会发展科技攻关与成果转化项目（2018YL03）

引用本文：常钰朋，耿茜茜，火睿，等．基于肾小球滤过率的肾上腺醛固酮瘤列线图预测模型的建立与验证研究［J］．中国全科医学，2023.［Epub ahead of print］. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0436.［www.chinagp.net］

CHANG Y P，GENG X X，HUO R，et al. Construction and verification the nomogram prediction model for primary aldosteronism based on glomerular filtration rate［J］. Chinese General Practice，2023.［Epub ahead of print］.

*Corresponding author：HUO Rui，Associate professor；E-mail：huodoctor@163.com

【Abstract】 **Background** Aldosterone-producing adenoma（APA） is a common type of primary aldosteronism. For those with unilateral adrenocortical adenoma，although expert consensus recommends plasma aldosterone-to-renin ratio（ARR） as a screening indicator for APA，the range of ARR cut-off values varies widely due to the lack of unified detection method and diagnostic process. Therefore，there is a clinical need for a reliable and rapid predictive model to assist in identifying APA. **Objective** To explore the correlation between glomerular filtration rate（GFR） and APA，construct and validate the nomogram prediction model of APA. **Methods** A total of 493 patients with with pathologic results of unilateral adrenal mass who underwent surgical treatment after evaluation of adrenal endocrine hormones in the first affiliated hospital of Shihezi University from 2012 to 2022 were collected，155 patients were ultimately included in the APA group and 113 patients in nonfunctioning adrenal adenoma combined with essential hypertension group according to the diagnostic criteria of APA and nonfunctioning adrenal adenoma. The patients' clinical data and biochemical data were collected. The patients were grouped according to GFR quartiles，and the correlation between GFR and APA was analyzed. The risk factors for APA were screened by multivariate Logistic regression analysis and a nomogram prediction model was constructed. Receiver operating characteristic（ROC） curve was used to analyze the discrimination of the prediction model，a consistency index（C-index） was used to evaluate the predictive accuracy of the model，Hosmer Lemeshow test was used to verify the fit of model，and the diagnostic efficacy of the model was evaluated using decision curve and clinical benefit curve. **Results** The patients were grouped according to GFR quartiles （Q1 to Q4 groups），Q1 group： ≥ 107.4 ml·min^{-1}·（1.73 m^2）$^{-1}$（n=67），Q2 group：99.7-107.3 ml·min^{-1}·（1.73 m^2）$^{-1}$（n=67），Q3 group：88.6-99.6 ml·min^{-1}·（1.73 m^2）$^{-1}$（n=67） and Q4 group： ≤ 88.5 ml·min^{-1}·（1.73 m^2）$^{-1}$（n=67），and the proportion of APA in each group was 47.8%（32/67），53.7%（36/67），58.2%（39/67） and 71.6%（48/67）. Logistic regression trend test suggested that the risk of APA tended to increase as GFR levels decreased（P<0.001）. Multivariate Logistic regression analysis showed that systolic blood pressure>160mmHg（OR=5.209，95%CI=2.531-10.720），hypertension duration ≥ 59 months（OR=4.326，95%CI=1.950-9.595），blood potassium<3.25mmol/L（OR=4.714，95%CI=2.046-10.860），GFR［Q4 gourp： ≤ 88.5 ml·min^{-1}·（1.73 m^2）$^{-1}$］（OR=4.106，95%CI=1.492-11.300），blood aldosterone>13.42 ng/dL（OR=8.756，95%CI=4.320-17.749） were independent risk factors for the occurrence of APA（P<0.050）. The Nomogram prediction model was constructed based on the above variables of multivariate regression with an AUC of 0.898（95%CI=0.859-0.936） and a C-index of 0.898，indicating a good prediction accuracy. The Hosmer-Lemeshow test showed that the model had a good fit（χ^2=14.059，P=0.080）. The model had a significant predictive efficacy at prediction probability thresholds of 0.10 to 0.90. **Conclusion** The risk of APA prevalence tends to increase with decreasing GFR levels. The APA prediction model constructed based on five factors，including systolic blood pressure，hypertension course，blood potassium，GFR quartile grouping and plasma aldosterone，has good predictability，consistency and clinical practicality，which can help identify APA and contribute to clinical decision making.

【Key words】 Primary hyperaldosteronism；Aldosterone-producing adenoma；Glomerular filtration rate；Nomogram；Predictive model

原发性醛固酮增多症（primary aldosteronism，PA）是继发性高血压最常见的病因[1]，而醛固酮瘤（aldosterone-producing adenoma，APA）是PA常见的类型，约占PA的35%[2]。对于单侧肾上腺腺瘤患者，《原发性醛固酮增多症诊断治疗的专家共识（2020版）》推荐血浆醛固酮与肾素比值（aldosterone to rennin ratio，ARR）作为APA的筛查指标[2]，由于缺乏统一的检测方法和诊断流程，导致ARR切点值变化范围非常大，成为临床实际应用中存在的棘手问题。共识也指出单纯影像学检查不能区分肾上腺无功能腺瘤和APA，肾上腺静脉采血（adrenal venous sampling，AVS）是明确PA功能侧最可靠、最准确的方法[2-3]，但AVS为有创检查且价格昂贵，耗时费力且技术要求高，目前国内常规开展AVS的医院或机构为数不多[4]。因此需要一种简便、快捷的临床应用模型协助区分APA与无功能腺瘤。临床中部分APA患者存在肾小球滤过率（glomerular filtration rate，GFR）降低的情况，APA患者的肾脏损害程度比原发性高血压更严重[2]。本研究通过对APA与GFR的相关性进行探索，构建基于GFR和临床资料的APA列线图预测模型，进而帮助临床诊治。

1 对象与方法

1.1 研究对象

收集2012—2022年石河子大学第一附属医院经肾上腺内分泌激素评估后行手术治疗病理回报为单侧肾上腺肿物患者493例，排除库欣综合征65例、嗜铬细胞瘤58例、肾上腺转移癌16例、肾上腺皮质癌2例、肾上腺囊肿33例、髓性脂肪瘤8例、节细胞神经瘤6

例、肾上腺海绵状血管瘤 8 例、淋巴瘤 1 例、资料不全者 21 例，最终纳入 APA 155 例，无功能腺瘤 120 例，其中无功能腺瘤合并原发性高血压者 113 例。APA 的诊断标准参照《原发性醛固酮增多症诊断治疗的专家共识（2020 版）》[2]：（1）筛查试验阳性判定：醛固酮单位为 ng/dL，肾素浓度单位为 mU/L 时 ARR 切点为 3.7，肾素活性单位为 ng·ml^{-1}·h^{-1} 时 ARR 切点为 30；（2）确诊试验判定：生理盐水试验后血醛固酮 >10 ng/dL 或卡托普利试验后血醛固酮浓度下降 <30%；（3）CT 检查显示单侧肾上腺结节且对侧肾上腺无异常；（4）术后病理诊断为肾上腺皮质腺瘤，术后血钾血压改善，或使用降压药物的种类或剂量减少。肾上腺无功能腺瘤诊断标准：经术后病理回报为肾上腺皮质腺瘤同时排除其他功能性腺瘤。本研究经石河子大学第一附属医院伦理委员会审批（审批号：KJX-2021-055-01）。所有患者已签署知情同意书。

1.2 研究方法

收集患者性别、年龄、BMI、收缩压（SBP）、舒张压（DBP）、糖尿病等病史资料；电解质、CO_2 结合力（CO_2CP）、血清葡萄糖（GLU）、GFR 等生化指标，计算血清钙与血清磷乘积（Ca-P 产物）[5]；基础血浆醛固酮和基础血浆肾素浓度；平扫及动脉期 CT 值、肿瘤直径（CT 下最大横断面上的最大直径）等。

1.3 统计学分析

运用 SPSS 26.0、R 语言（4.22 版）及 R studio 统计软件对数据进行分析。符合正态分布的计量资料以（$\bar{x}$ ± s）表示，两组间比较采用独立样本 t 检验；非正态分布的计量资料以 M（P_{25}，P_{75}）表示，两组间比较采用秩和检验；计数资料的分析采用 χ^2 检验。按照 GFR 四分位数水平将患者分组，并通过采用 Logistic 回归分析探讨 GFR 与 APA 的相关性。将单变量分析中有统计学意义的临床资料以最优分箱和最佳截断值的方式转换分类变量，经单因素 Logistic 回归分析后，用向后逐步回归法行多因素 Logistic 回归分析筛选 APA 发生的危险因素并绘制列线图预测模型。利用受试者工作特征（ROC）曲线分析预测模型的区分度，一致性指数（C-index）评价模型的预测精度，Hosmer-Lemeshow 和校准曲线分别验证模型的拟合度及校准度。采用 Bootstrap 进行内部数据抽样验证，最后以决策曲线和临床影响曲线分析评估模型临床净收益。以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 APA 者与无功能腺瘤合并原发性高血压者基线资料比较

APA 者与无功能腺瘤合并原发性高血压者性别、民族、DBP、冠心病、糖尿病、BMI、血钠、血氯、血镁、血钙、血磷、GLU、三酰甘油、总胆固醇、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、8：00 血浆皮质醇、24 h 尿游离皮质醇、血浆肾上腺素、血浆去甲肾上腺素、血浆多巴胺、CT 平扫值、动脉期 CT 值比较，差异均无统计学意义（P>0.05）。

APA 组 SBP、高血压病程、CO_2CP、血肌酐、血尿酸、基础血浆醛固酮水平高于无功能腺瘤合并原发性高血压者，年龄、GFR、血钾、Ca-P 产物、基础血浆肾素浓度、肿瘤直径低于无功能腺瘤合并原发性高血压者，差异均有统计学意义（P<0.05），见表 1。

2.2 GFR 与 APA 的相关分析

根据 GFR 的四分位数将患者分为 4 组，Q1 组：≥ 107.4 ml·min^{-1}·（1.73 m^2）$^{-1}$（n=67），Q2 组：99.7~107.3 ml·min^{-1}·（1.73 m^2）$^{-1}$（n=67），Q3 组：88.6~99.6 ml·min^{-1}·（1.73 m^2）$^{-1}$（n=67），Q4 组：≤ 88.5 ml·min^{-1}·（1.73 m^2）$^{-1}$（n=67），各组 APA 发生率分别为 47.8%（32/67）、53.7%（36/67）、58.2%（39/67）、71.6%（48/67）。以是否发生 APA 为因变量（赋值：是 =1，否 =0），以 GFR 水平四分位分组为自变量行 Logistic 回归分析，Logistic 回归趋势性检验提示随着 GFR 水平降低，APA 患病风险呈趋势性升高（P=0.007）；在较正年龄（赋值：实测值）、SBP（赋值：实测值）、高血压病程（赋值：实测值）、血钾（赋值：实测值）、Ca-P 产物（赋值：实测值）、CO_2CP（赋值：实测值）、血肌酐（赋值：实测值）、血尿酸（赋值：实测值）、基础血浆肾素浓度（赋值：实测值）、基础血浆醛固酮（赋值：实测值）和肿瘤直径（赋值：

表 1 APA 者与无功能腺瘤合并原发性高血压者基线资料比较
Table 1 Comparison of baseline data between the APA group and nonfunctioning adenoma combined with essential hypertension group

项目	APA 者（n=155）	无功能腺瘤合并原发性高血压者（n=113）	检验统计量值	P 值
性别（男 / 女）	86/69	58/55	0.454^a	0.500
年龄（岁）	54.13 ± 10.19	56.90 ± 10.18	−2.119^b	0.032
民族［例（%）］			0.001^b	0.970
汉族	151（97.4）	110（97.3）		
少数民族	4（2.6）	3（2.7）		
SBP［M（P_{25}，P_{75}），mmHg］	170（153，182）	142（125，161）	5.438	<0.001
DBP［M（P_{25}，P_{75}），mmHg］	95（70，108）	91（72，105）	1.623	0.075
高血压病程（月）	58（23，122）	19（7，50）	6.514	<0.001
冠心病［例（%）］			2.604^b	0.107
无	121（78.1）	96（85.0）		
有	34（21.9）	17（15.0）		
糖尿病［例（%）］			1.530^b	0.216
无	100（64.5）	81（71.7）		
有	55（35.5）	32（28.3）		

（续表 1）

项目	APA 者（n=155）	无功能腺瘤合并原发性高血压者（n=113）	检验统计量值	P 值
BMI（kg/m^2）	26.30 ± 3.48	26.30 ± 3.30	-0.247^b	0.974
血钾［M（P_{25}，P_{75}），mmol/L］	3.56（3.12，4.04）	3.89（3.60，4.25）	-4.648	<0.001
血钠［M（P_{25}，P_{75}），mmol/L］	141.6（140.0，144.0）	141.4（140.0，143.5）	1.533	0.143
血氯［M（P_{25}，P_{75}），mmol/L］	105.0（103.0，106.7）	105.0（103.0，106.9）	-0.956	0.780
血镁［M（P_{25}，P_{75}），mmol/L］	0.84（0.77，0.90）	0.87（0.80，0.95）	-1.740	0.102
血钙［M（P_{25}，P_{75}），mmol/L］	2.24（2.16，2.32）	2.26（2.18，2.30）	-1.449	0.151
血磷（mmol/L）	1.08 ± 0.15	1.12 ± 0.20	-1.762^b	0.125
Ca-P 产物［（$mmol/L$）^{2}］	2.46 ± 0.43	2.55 ± 0.42	-2.569^b	0.022
CO_2CP［M（P_{25}，P_{75}），mmol/L］	26.0（24.2，28.0）	25.0（23.0，27.0）	3.343	<0.001
GLU［M（P_{25}，P_{75}），mmol/L］	4.94（4.44，5.69）	5.08（4.50，6.39）	-1.684	0.141
血肌酐［M（P_{25}，P_{75}），μmol/L］	66.7（55.0，86.4）	48.6（44.0，68.5）	-4.006	<0.001
GFR［M（P_{25}，P_{75}），$ml\cdot min^{-1}\cdot(1.73\ m^2)^{-1}$］	97.51（86.40，107.30）	103.70（94.51，109.20）	-4.719	<0.001
血尿酸（μmol/L）	316.5 ± 112.8	266.5 ± 82.6	-3.235^b	0.001
三酰甘油［M（P_{25}，P_{75}），mmol/L］	1.29（0.91，1.85）	1.21（0.90，1.83）	-0.104	0.868
总胆固醇［M（P_{25}，P_{75}），mmol/L］	4.22（3.71，4.73）	4.34（3.77，5.28）	-1.522	0.232
高密度脂蛋白［M（P_{25}，P_{75}），mmol/L］	1.16（0.95，1.39）	1.15（0.90，1.35）	0.157	0.892
低密度脂蛋白（mmol/L）	2.36 ± 0.83	2.44 ± 0.80	-0.446^b	0.074
基础血浆肾素浓度［M（P_{25}，P_{75}），mU/L］	2.17（1.23，3.96）	12.30（6.60，21.21）	-7.855	<0.001
基础血浆醛固酮［M（P_{25}，P_{75}），ng/dL］	16.43（10.64，27.68）	8.86（6.25，12.30）	6.144	<0.001
8：00 血浆皮质醇［M（P_{25}，P_{75}），nmol/L］	379.32（208.59，493.28）	372.35（200.23，490.10）	-2.059	0.070
24 h 尿游离皮质醇［M（P_{25}，P_{75}），mmol/24 h］	276.40（160.15，418.74）	273.06（160.25，412.13）	-1.022	0.174
血浆肾上腺素［M（P_{25}，P_{75}），nmol/L］	0.20（0.06，1.18）	0.17（0.05，0.96）	-0.871	0.820
血浆去甲肾上腺素［M（P_{25}，P_{75}），nmol/L］	1.89（1.12，2.82）	1.77（1.10，2.11）	-1.257	0.079
血浆多巴胺［M（P_{25}，P_{75}），nmol/L］	0.09（0.03，0.36）	0.05（0.03，0.12）	-0.228	0.679
CT 平扫值［M（P_{25}，P_{75}），Hu］	4（-4，9）	9（-4，18）	-1.339	0.185
动脉期 CT 值［M（P_{25}，P_{75}），Hu］	27（19，40）	32（19，45）	-0.152	0.876
肿瘤直径［M（P_{25}，P_{75}），cm］	1.7（1.3，2.3）	2.4（1.9，2.8）	-3.459	<0.001

注：APA= 醛固酮瘤，SBP= 收缩压，DBP= 舒张压，Ca-P 产物 = 血清钙与血清磷乘积，$CO_2CP=CO_2$ 结合力，GLU= 血清葡萄糖，GFR= 肾小球滤过率；^{a} 为 χ^2 值，^{b} 为 t 值，余检验统计量值为 Z 值。

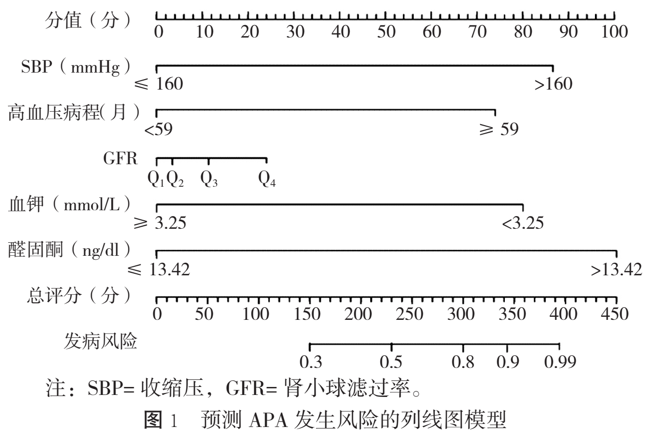
实测值）后，该趋势依旧存在（P=0.017），见表 2。

2.3 APA 相关预测因素的 logistic 回归分析

将单变量分析中有统计学意义的项目进行最优分箱处理，无法最优分箱的项目以最佳截断值进行分组处理。结果示：血钾以 3.25 mmol/L 分箱，模型熵为 0.930；CO_2CP 以 29 mmol/L 分箱，模型熵为 0.931；模型熵提示两者分箱化变量预测准确度较高。年龄、SBP、高血压病程、Ca-P 产物、血肌酐、血尿酸、血浆醛固酮、血浆肾素浓度、肿瘤直径的最佳截断值分别为 55 岁、160 mmHg、59 个 月、2.63（mmol/L）^{2}、60.2 μmol/L、282.5 μmol/L、13.42 ng/dL、2.07 mU/L、2.01 cm。以是否发生 APA 为因变量（赋值：是 =1，否 =0），以单变量分析中有统计学意义的项目为自变量行多因素 Logistic 回归分析，结果显示：SBP>160 mmHg、高血压病程≥ 59 个月、血钾 <3.25 mmol/L、GFR Q4 组、血浆醛固酮 >13.42 ng/dL 是 APA 发生的独立危险因素（P<0.05），见表 3。

2.4 列线图模型的构建

基于多因素 Logistic 回归筛选的 5 项因素，构建列线图模型（图 1），通过将相应预测因子的得分相加得出总分，总分对应的概率即预测 APA 发生风险的概率。



注：SBP= 收缩压，GFR= 肾小球滤过率。

图 1　预测 APA 发生风险的列线图模型

Figure 1　A nomogram prediction model of the risk of APA

2.5 列线图模型的验证

APA 的列线图预测模型 ROC 曲线结果显示：AUC 为 0.898（95%CI=0.859~0.936），最大约登指数为 0.694，预测 APA 的灵敏度为 88.5%，特异度为 91.7%。模型 C-index 为 0.898，有较好的预测精度。Hosmer-Lemeshow 拟合度检验结果显示 χ^2=14.059，P=0.080，该模型有较好的拟合度。使用 Bootstrap 1 000 次自主抽样进行内部验证，结果示模型平均绝对误差 =0.015，校准曲线与理想曲线吻合度高，预测模型准确性高（图 2）。

表 2 GFR 与 APA 相关性的 Logistic 回归分析［*OR*（95%*CI*）］

Table 2 Logistic regression analysis of GFR and APA

模型	未较正	模型 1	模型 2	模型 3
Q1 组	1.000	1.000	1.000	1.000
Q2 组	1.618（0.817~3.202）	1.667（0.732~3.487）	1.824（0.748~4.092）	1.525（0.680~2.880）
Q3 组	1.940（0.976~3.855）	2.837（1.264~5.814）	2.122（0.983~4.997）	2.006（0.812~3.420）
Q4 组	3.519（1.713~6.717）	5.832（2.671~12.316）	4.636（2.749~8.424）	3.597（2.335~7.837）
P 值	0.007	<0.001	0.001	0.017

注：模型 1 纳入年龄校正；模型 2 在模型 1 的基础上，纳入 SBP 校正；模型 3 在模型 2 的基础上，纳入高血压病程、血钾、Ca-P 产物、CO_2CP、血肌酐、血尿酸、基础血浆肾素浓度、基础血浆醛固酮、肿瘤直径校正。

表 3 与 APA 相关分类变量的单因素和多因素 logistic 回归分析

Table 3 Univariate and multivariate Logistic regression analysis of categorical variables associated with APA

参数	单因素 logistic 回归		多因素 logistic 回归	
	OR（95%*CI*）	*P* 值	*OR*（95%*CI*）	*P* 值
年龄≥ 55 岁（以 <55 岁为对照）	1.822（0.653~2.545）	0.127		
SBP>160 mmHg（以≤ 160 mmHg 为对照）	7.955（4.341~13.175）	<0.001	5.209（2.531~10.720）	<0.001
高血压病程≥ 59 个月（以 <59 个月为对照）	7.246（3.679~12.362）	<0.001	4.326（1.950~9.595）	<0.001
血钾 <3.25 mmol/L（以≥ 3.25 mmol/L 为对照）	6.102（4.120~11.127）	<0.001	4.714（2.046~10.860）	<0.001
Ca-P 产物≤ 2.63（mmol/L）^{2}［以 >2.63（mmol/L）^{2} 为对照］	2.030（1.226~3.359）	0.006		
CO_2CP ≥ 29 mmol/L（以 <29 mmol/L 为对照）	2.124（1.012~3.036）	0.005		
血肌酐≥ 60.2 μmol/L（以 <60.2 μmol/L 为对照）	2.815（1.217~6.568）	<0.001		
GFR				
Q1 组	1.000			
Q2 组	1.618（0.817~3.202）	0.248	1.220（0.474~3.143）	0.680
Q3 组	1.940（0.976~3.855）	0.052	1.818（0.707~4.671）	0.215
Q4 组	3.519（1.713~6.717）	<0.001	4.106（1.492~11.300）	0.006
血尿酸≥ 282.5 μmol/L（以 <282.5 μmol/L 为对照）	2.463（1.243~3.826）	<0.001		
基础血浆醛固酮 >13.42 ng/dL（以≤ 13.42 ng/dL 为对照）	9.872（5.550~17.558）	<0.001	8.756（4.320~17.749）	<0.001
基础血浆肾素浓度≤ 2.07 mU/L（以 >2.07 mU/L 为对照）	3.484（1.532~5.803）	<0.001		
肿瘤直径≤ 2.01 cm（以 >2.01 cm 为对照）	1.589（1.023~2.992）	0.023		

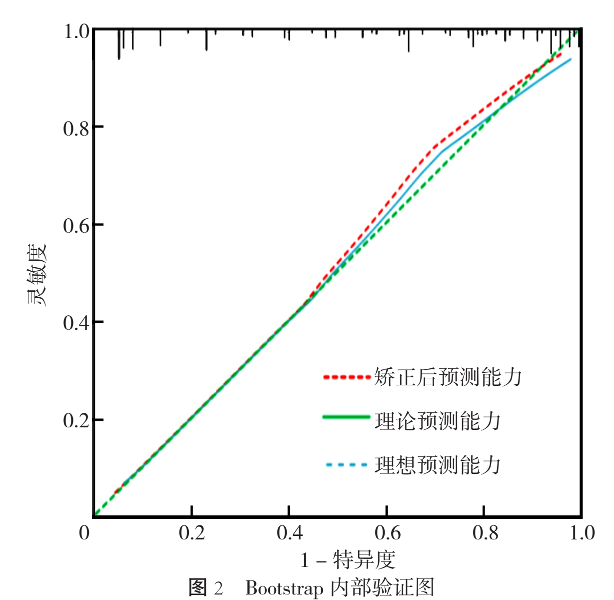


图 2 Bootstrap 内部验证图

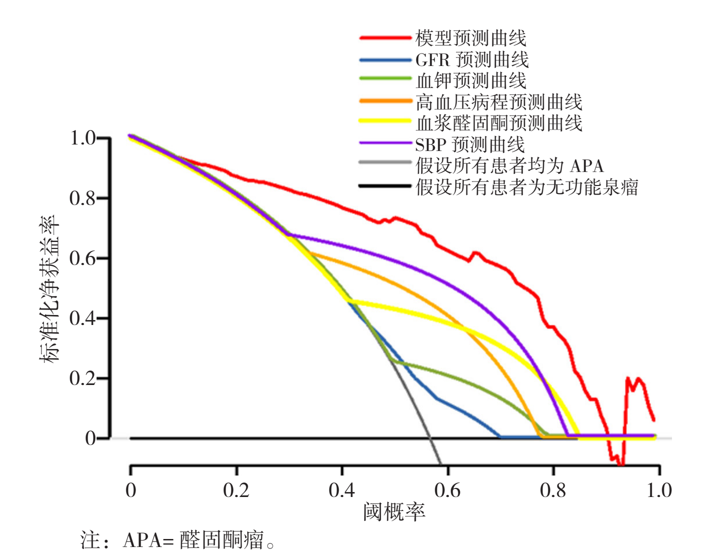
Figure 2 Internal validation diagram of Bootstrap

2.6 列线图模型的临床应用

决策曲线显示该模型预测 APA 较单一因素预测 APA 阈值范围广，提供的标准化净获益率较单一预测因素高，当模型预测 APA 发生风险概率阈值在 0.10~0.90 时，可提供积极标准化净收益（图 3）。临床影响曲线显示当阈概率 >0.77 时，该预测模型判定为 APA 高风险人群与实际发生 APA 人群高度匹配，临床有效率高（图 4）。

3 讨论

既往认为 PA 是少见病，其发生率在高血压人群中 <1%，现研究表明 PA 是继发性高血压最常见的原因，高血压中 PA 的患病率达 10%~20%[6]，国内有研究提出中国高血压人群中 PA 的预测模型[7-9]，但没有进一步对 PA 常见的类型 APA 构建预测模型。本研究在探讨 GFR 与 APA 相关性的同时，构建了具有一定实用性的



注：APA= 醛固酮瘤。

图 3 预测 APA 评分模型 DCA 曲线

Figure 3 DCA curve of predictive APA scoring model

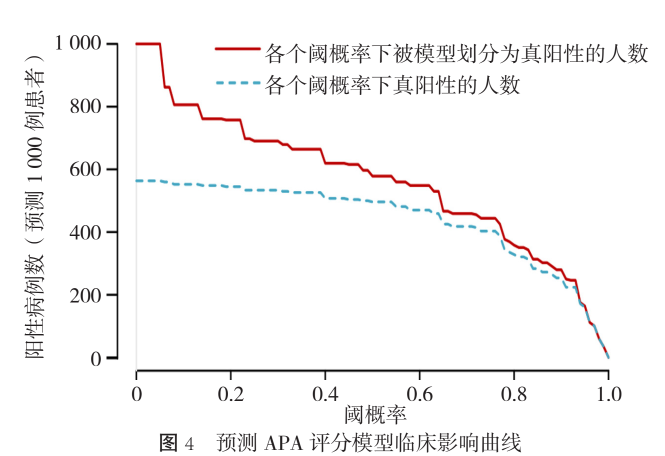


图 4 预测 APA 评分模型临床影响曲线

Figure 4 Predictive clinical impact curve of APA scoring model

APA 列线图预测模型，且获得途径简易，在门诊即可完成。

本研究中 APA 组高血压 3 级占比最高（48.3%），2 级占比次之（32.3%），1 级占比最低（19.4%），与国内李南方等[10]报道的 PA 高血压占比研究结果相近。与无功能腺瘤合并原发性高血压者相比，APA 者 SBP 较高，考虑与醛固酮通过参与水、盐平衡的调节，从而引起血压升高有关[11]；有研究表明，高血压病程越长，导致动脉粥样硬化和肾脏等靶器官损害的可能性越大，不利于患者术后的转归[12]，本研究中 APA 者高血压病程明显长于无功能腺瘤合并原发性高血压者，GFR 水平也较无功能腺瘤者低，进一步证实了在高血压人群中筛查 PA 的重要性。

KAWASHIMA 等[13]研究表明醛固酮与 PA 患者的肾功能损害密切相关。本研究，APA 者血浆醛固酮明显偏高，血浆肾素浓度明显偏低，且 APA 患病风险随着 GFR 水平降低呈趋势性升高，与上述报道相似。APA 在 GFR Q1 组、Q2 组和 Q3 组中占比接近，考虑为早期钠重吸收增加和肾灌注压增加，使得肾小球处于高滤过状态，肾脏出现功能性适应，此阶段结构性肾损伤并不明显[14]。过量的醛固酮可促进肾外髓质钾通道活性，从而增加钠氯协同转运蛋白，导致钾离子的外排增加[15]。本研究中 APA 者血钾水平明显低于无功能腺瘤者，且低钾血症在 APA 者中占比为 47.1%，无功能腺瘤者中为 15.0%，与上述报道相符。此外，APA 组 CO_2CP 水平明显高于无功能腺瘤组，考虑主要与碱血症相关，低钾血症时，细胞内钾离子丢失，细胞外液的钠、氢离子进入细胞内，细胞外液氢离子减少，pH 上升，加之肾小管对碳酸氢根重吸收增加，从而导致碱血症[16]。

有关 APA 风险模型，各种评分系统的发展及应用为临床决策的制定提供了依据。2012 年国外学者 KÜPERS 等[17]提出了联合典型腺瘤影像学表现、血钾 <3.5 mmol/L、估算肾小球滤过率的评分，建议≥ 5 分的患者直接行手术治疗；2017 年国内专家指出 K ü pers 评分的不适应性并作出修改，提出了联合尿醛固酮、低血钾与肾上腺瘤体大小的预测模型[18]。本研究基于最优分箱和最佳截断值法最终筛选出 SBP、高血压病程、血钾、GFR 和血浆醛固酮 5 项指标构建了 APA 的列线图预测模型，该方法避免了广义线性模型的表达受限，模型会更稳定，降低了模型过拟合的风险。

综上所述，基于上述研究构建的 APA 预测模型可帮助区分影像学 CT 检查肾上腺无功能腺瘤与 APA 鉴别困难的问题，且具有良好的预测效果和临床实用性，对临床医师评判患者病情、合理制定临床治疗方案和医疗资源的合理配置具有重要的临床实践意义。本研究存在一定的局限性：首先，本研究时间跨度长，可能包括一些未知的混杂因素影响；其次，本研究样预测模型适用范围有限，关注重点是 APA 与肾上腺无功能腺瘤合并原发性高血压的鉴别，后续会进一步增加样本量、完善适用范围更广、更具实用性的模型；最后，本研究为单中心、病例对照研究，且仅采用内部验证方法验证。后续还需进一步开展多中心、前瞻性临床研究，并采用外部验证的方法进一步优化模型，为临床诊疗决策提供更多帮助。

作者贡献：常钰朋、耿茜茜进行论文撰写、数据整理、统计学分析；火睿进行研究指导、论文修改、经费支持；孙侃、常向云、李军、朱凌云做出支持性贡献；董玉洁、罗丽娜采集数据；所有作者确认了论文的最终稿。

本文无利益冲突。

参考文献

[1] MONTICONE S，BURRELLO J，TIZZANI D，et al. Prevalence

and clinical manifestations of primary aldosteronism encountered in primary care practice［J］. J Am Coll Cardiol，2017，69（14）：1811-1820. DOI：10.1016/j.jacc.2017.01.052.

［2］中华医学会内分泌学分会. 原发性醛固酮增多症诊断治疗的专家共识（2020版）［J］. 中华内分泌代谢杂志，2020，36（9）：727-736. DOI：10.3760/cma.j.cn311282-20200615-00444.

［3］LUPI A，BATTISTEL M，BARBIERO G，et al. Simultaneous bilateral adrenal vein sampling for primary aldosteronism：useful tips to make it simple and safe［J］. Eur Radiol，2019，29（11）：6330-6335. DOI：10.1007/s00330-019-06209-5.

［4］杜志鹏，杨淑敏，李启富. 原发性醛固酮增多症的无创分型：拨云睹日［J］. 中华内科杂志，2023，62（3）：237-241.

［5］王梦卉，张玮玮，彩丽，等. 血清钙磷乘积与原发性醛固酮增多症的相关性［J］. 临床心血管病杂志，2022，38（1）：68-72. DOI：10.13201/j.issn.1001-1439.2022.01.014.

［6］蒋怡然，王卫庆. 原发性醛固酮增多症在中国的诊治现状及研究进展［J］. 中华内分泌代谢杂志，2018，34（9）：717-720. DOI：10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2018.09.001.

［7］LIN W B，GAN W J，FENG P N，et al. Online prediction model for primary aldosteronism in patients with hypertension in Chinese population：a two-center retrospective study［J］. Front Endocrinol，2022，13：882148. DOI：10.3389/fendo.2022.882148.

［8］CHEN P T，CHANG D W，LIU K L，et al. Radiomics utilization to differentiate nonfunctional adenoma in essential hypertension and functional adenoma in primary aldosteronism［J］. Sci Rep，2022，12（1）：8892. DOI：10.1038/s41598-022-12835-9.

［9］ZHANG M，BIAN G，TIAN J Y，et al. Assessment of biochemical outcomes in patients with primary aldosteronism after adrenalectomy based on CT scan diagnosis of unilateral adenoma without adrenal vein sampling［J］. Front Oncol，2022，12：944035. DOI：10.3389/fonc.2022.944035.

［10］李南方，李红建，王红梅，等. 330例原发性醛固酮增多症患者的临床分析［J］. 中华内分泌代谢杂志，2011，27（9）：752-754. DOI：10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2011.09.013.

［11］MARTINEZ M F，MARTINI A G，SEQUEIRA-LOPEZ M L S，et al. Ctcf is required for renin expression and maintenance of the structural integrity of the kidney［J］. Clin Sci，2020，134（13）：1763-1774. DOI：10.1042/CS20200184.

［12］何小群，杨珊，吴珏莅，等. 预测原发性醛固酮增多症术后血压的转归：Fisher判别模型［J］. 中华医学杂志，2016，96（42）：3379-3383.

［13］KAWASHIMA A，SONE M，INAGAKI N，et al. Renal impairment is closely associated with plasma aldosterone concentration in patients with primary aldosteronism［J］. Eur J Endocrinol，2019，181（3）：339-350. DOI：10.1530/EJE-19-0047.

［14］KOBAYASHI H，ABE M，NAKAMURA Y，et al. Association between acute fall in estimated glomerular filtration rate after treatment for primary aldosteronism and long-term decline in renal function［J］. Hypertension，2019，74（3）：630-638. DOI：10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13131.

［15］LIN X，ULLAH M H E，WU X，et al. Cerebro-cardiovascular risk，target organ damage，and treatment outcomes in primary aldosteronism［J］. Front Cardiovasc Med，2021，8：798364. DOI：10.3389/fcvm.2021.798364.

［16］GENNARI F J. Hypokalemia［J］. N Engl J Med，1998，339（7）：451-458. DOI：10.1056/nejm199808133390707.

［17］KÜPERS E M，AMAR L，RAYNAUD A，et al. A clinical prediction score to diagnose unilateral primary aldosteronism［J］. J Clin Endocrinol Metab，2012，97（10）：3530-3537. DOI：10.1210/jc.2012-1917.

［18］ZHANG Y，NIU W Q，ZHENG F F，et al. Identifying unilateral disease in Chinese patients with primary aldosteronism by using a modified prediction score［J］. J Hypertens，2017，35（12）：2486-2492. DOI：10.1097/HJH.0000000000001488.

（收稿日期：2023-06-13；修回日期：2023-10-26）
（本文编辑：贾萌萌）